

Retour sur l'année scientifique

Tout le monde



Léna Bourcin



Camille de Combarieu



**International
Rett Syndrome
Conference**

11 - 12 October 2025
Acibadem University Kerem Aydınlar Campus, Istanbul

www.rettsendromu.org
www.rettsyndrome.eu 

Sommaire



Léna Bourcin



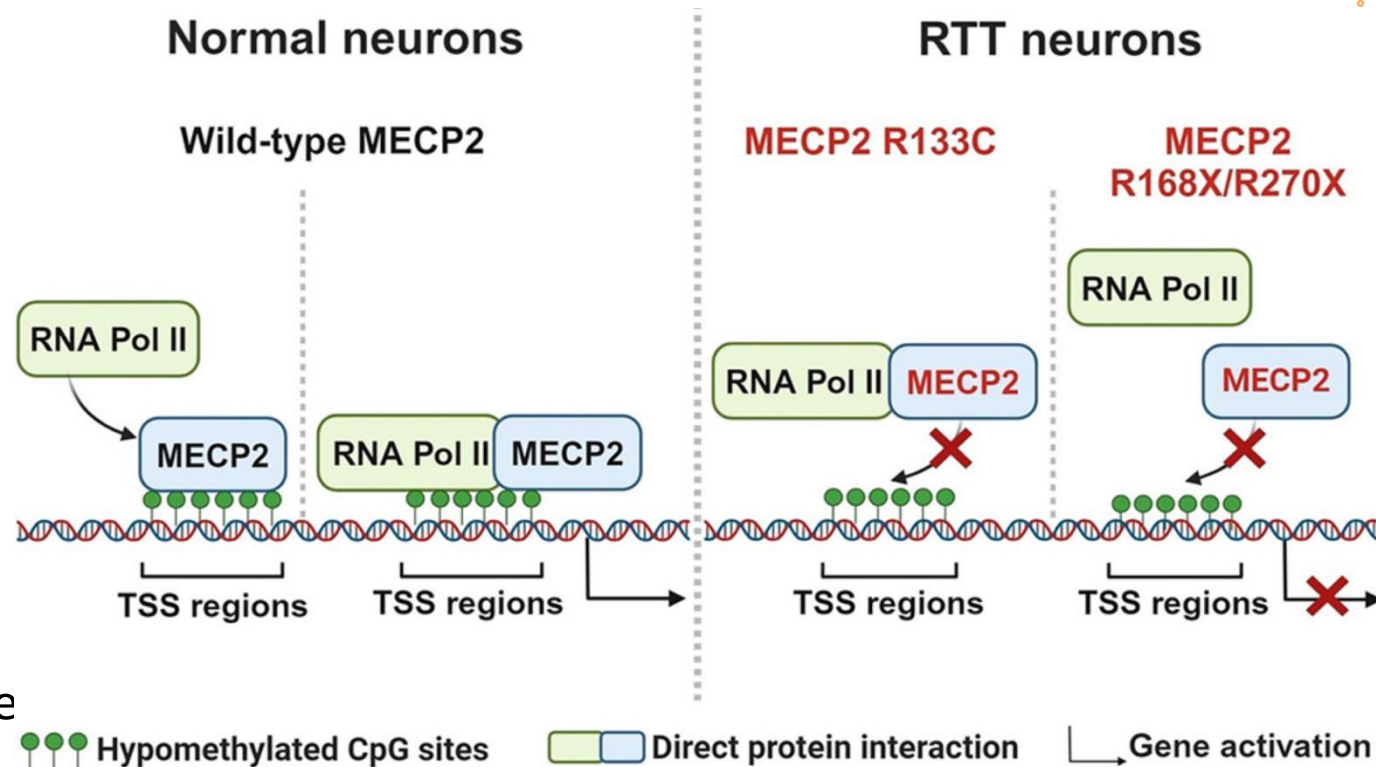
Camille de Combarieu

- Recherche fondamentale
- Recherche pré-clinique pharmacologique
- Recherche pré-clinique en thérapie génique
- Essais cliniques pharmacologiques
- Essais cliniques en thérapie génique
- Nouveaux essais cliniques

- Transcriptomiques et mécanisme de Mecp2

MECP2 directly interacts with RNA polymerase II to modulate transcription in human neurons [Rudolf Jaenisch](#) (2024 USA)

MECP2 se fixe sur des régions riches en CpG proches du promoteur de plus de 4 000 gènes dans les neurones humains, en association avec l'ARN polymérase II. MECP2 interagit directement avec l'ARN Pol II. Mutations faux-sens de MECP2: MECP2 et RNA Pol II se fixent mais plus sur l'ADN. Les mutations non-sens ne fixent plus RNA Pol II. MECP2 agirait comme un cofacteur positif de l'expression des gènes neuronaux riches en îlots CpG par l'ARN Pol II.



Recherche fondamentale

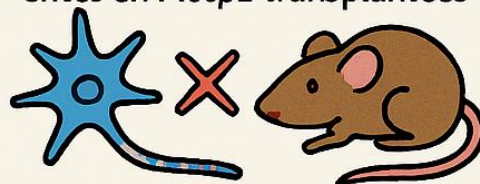
- Approche multi-cellulaire : astrocytes et cellules gliales

Neural precursor cells rescue symptoms of Rett syndrome by activation of the Interferon γ pathway

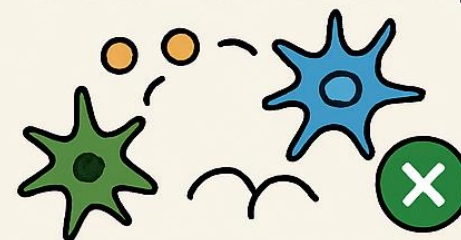
[Nicoletta Landsberger](#) (2024 Italy)

Les cellules spéciales du cerveau, appelées cellules précurseurs neurales (NPC), peuvent aider à traiter le syndrome de Rett chez la souris en améliorant leur mémoire, leurs mouvements et leur espérance de vie, même si ces cellules n'ont pas le gène responsable de la maladie. Ce bénéfice semble venir des molécules libérées par les NPC, en particulier l'IFN γ , qui pourrait devenir un nouveau traitement pour le syndrome de Rett.

Répondre au besoin non comblé d'un remède pour le RT
Le potentiel thérapeutique des Cellules Précurseurs Neurs (NPCs) adultes a été étudié *in vitro* sur des neurones déficients en *Mecp2* et *in vivo* chez des souris déficientes en *Mecp2* transplantées



Les molécules sécrétées par les NPCs restaurent les phénotypes typiques des neurones déficients en *Mecp2*



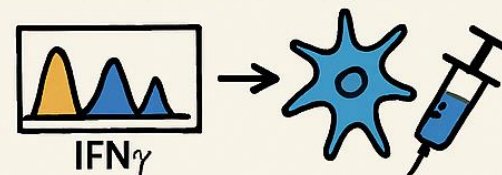
Les NPCs n'ont pas besoin de *Mecp2* pour exercer leurs effets

La transplantation intracérébrale de NPCs prolonge la durée de vie des souris nulles pour *Mecp2*



restaure leur mémoire et leurs fonctions motrices

Des études de séquençage d'ARN sur des cerveaux transplantés ont indiqué l'activation de la voie IFN γ comme un mécanisme d'action possible



Recherche fondamentale

- Approche multi-cellulaire : astrocytes et cellules gliales

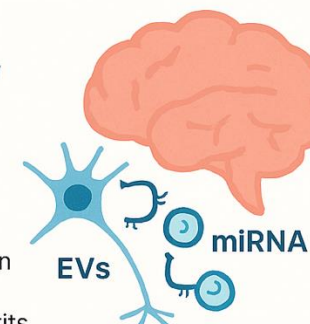
iPSC-derived healthy human astrocytes selectively load miRNAs targeting neuronal genes into extracellular vesicles [James Ellis](#)

(2024 Canada)

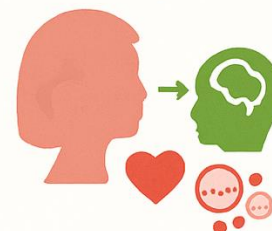
Des astrocytes ont été fabriqués à partir de cellules souches humaines. Des petites vésicules qu'ils libèrent transportent des miARN qui peuvent agir sur les neurones. miR483-5p, en particulier, joue un rôle dans la régulation du gène Mecp2. L'expression différentielle de miR483-5p trouvé dans ces vésicules dans le sang des patientes RTT pourrait servir de biomarqueur de la fonction des astrocytes.

Les astrocytes, des alliés du cerveau

Les astrocytes sont des cellules du cerveau qui aident les neurones à bien fonctionner, surtout pendant le développement; Elles envoient des petits « paquets » appelés **vesicules extracellulaires (EVs)**, qui contiennent des **microARN (miRNA)** — de minuscules molécules capables de réguler les gènes dans les autres cellules.



Pourquoi c'est important pour le syndrome de Rett ?



Le **syndrome de Rett** est une maladie génétique qui touche le développement du cerveau, surtout chez les filles. Des astrocytes en **bonne santé** peuvent **améliorer le fonctionnement** des neurones malades. Et les EVs qu'elles produisent peuvent **aussi corriger** certains symptômes.

Une découverte prometteuse

- Des miRNA typiques des astrocytes
- Certains **miRNA** dans les EVs, comme le **miR-483-5p**, qui joue un rôle dans la régulation du gène **MECP2** (lié au syndrome de Rett)
- Des indices sur la façon dont les astrocytes choisissent quels miRNA mettre dans les EVs



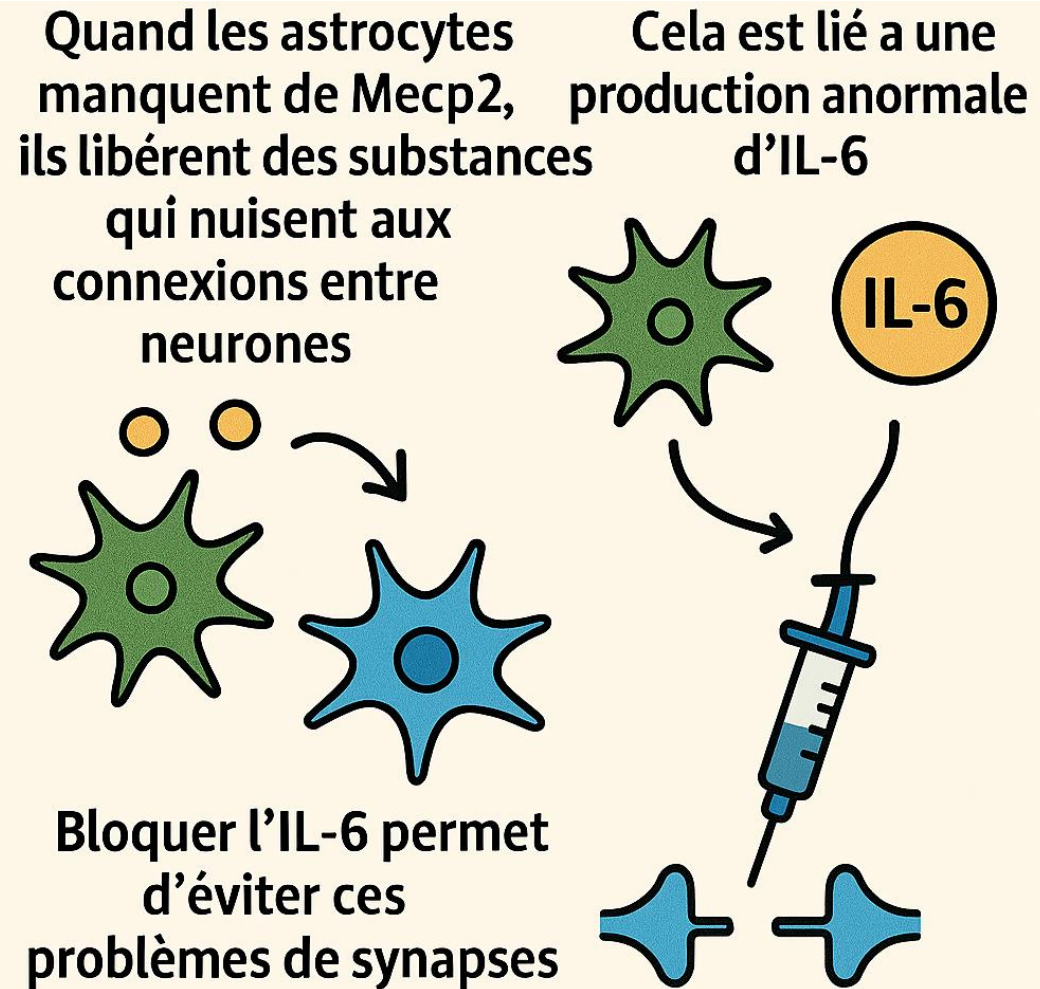
Vers un test sanguin ?

Recherche fondamentale

- Approche multi-cellulaire : astrocytes et cellules gliales

Mecp2 knock-out astrocytes affect synaptogenesis by interleukin 6 dependent mechanisms [Nicoletta Landsberger](#) (2024 Italy)

Quand les astrocytes manquent de MECP2, ils libèrent des substances qui nuisent aux connexions entre neurones. En particulier l'Interleukine-6 qui est surproduite. Bloquer l'IL-6 permettrait de rétablir les connexions neuronales



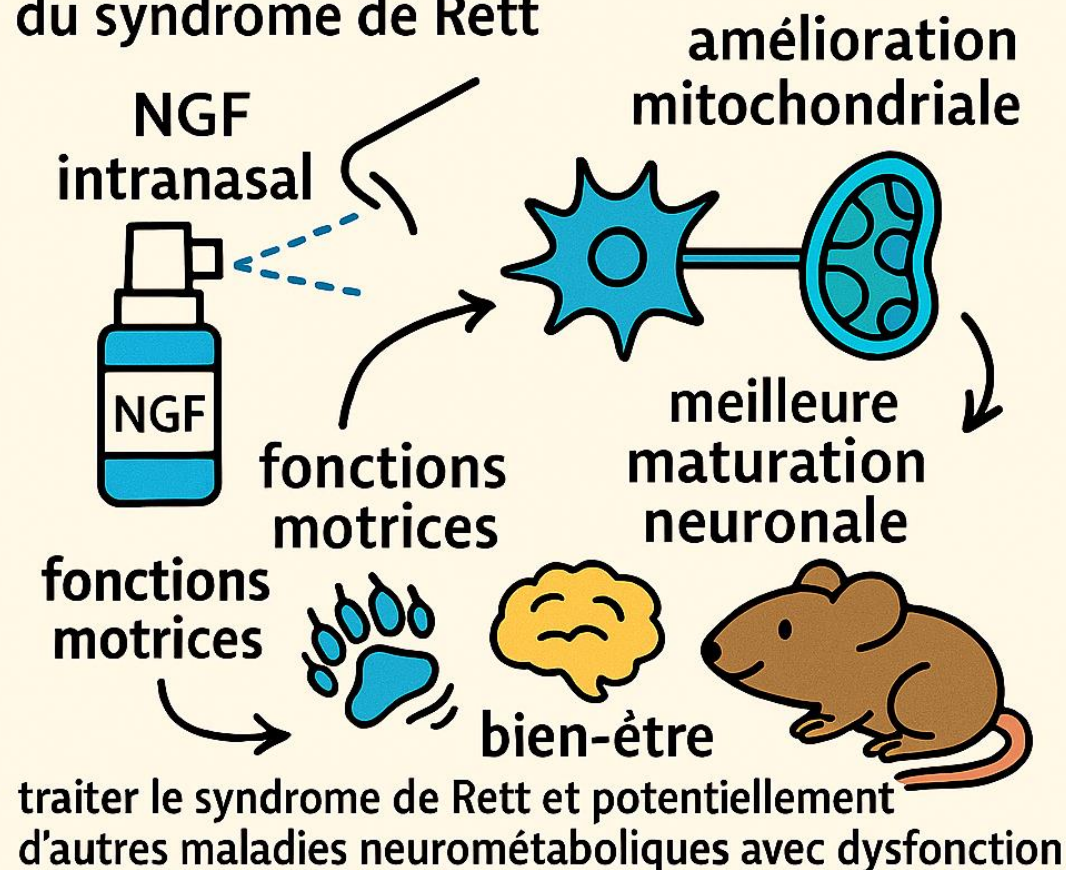
Recherche pré-clinique pharmacologique

- Test du facteur de croissance NGF par voie intranasale :

Clinical-grade intranasal NGF fuels neurological and metabolic functions of Mecp2-deficient mice [Nicoletta Landsberger](#) (2025 Italy)

Le Nerve Growth Factor (NGF) humain administré par le nez améliore la maturation et l'activité des neurones chez des souris modèles du syndrome de Rett. Ce traitement améliore les fonctions motrices et cognitives, surtout chez les souris les plus atteintes (mâles). Il agit en particulier sur les mitochondries et la maturation neuronale. L'administration intranasale de NGF pourrait donc être une méthode simple et non-invasive efficace pour traiter le syndrome de Rett.

Le NGF humain administré par le nez améliore la maturation et l'activité des neurones chez des souris modèles du syndrome de Rett



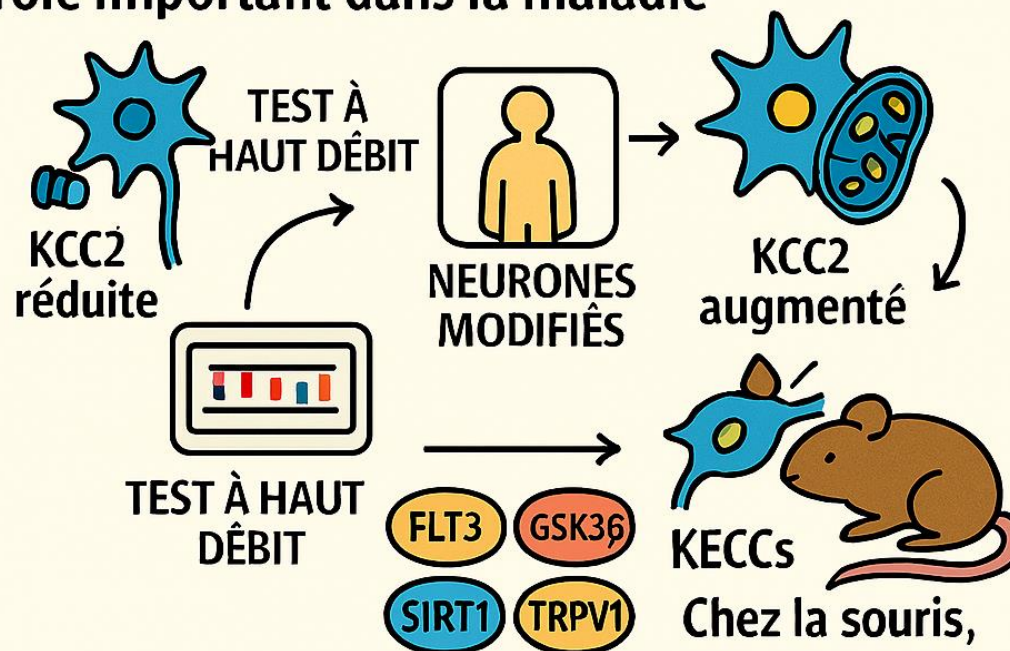
Recherche pré-clinique pharmacologique

- Augmentation du niveau de KCC2 via molécules connues

Pharmacological enhancement of *KCC2* gene expression exerts therapeutic effects on human Rett syndrome neurons and *Mecp2* mutant mice [Rudolf Jaenisch](#) (2019 USA)

Chez les personnes et les souris atteintes du syndrome de Rett, la protéine neuronale KCC2 est moins exprimée, ce qui pourrait jouer un rôle important dans la maladie. Pour trouver des molécules capables d'augmenter l'expression de KCC2, les chercheurs ont développé un test à haut débit utilisant des neurones humains modifiés. Après avoir testé plus de 900 petites molécules, ils ont identifié plusieurs composés, dont certains médicaments déjà approuvés, qui augmentent l'expression de KCC2. Le traitement avec ces molécules a permis d'augmenter KCC2 dans des neurones sains et des neurones Rett, et de corriger certains défauts électriques et morphologiques observés dans la maladie. Chez la souris, l'injection de ces composés a amélioré la respiration et la locomotion.

Chez les personnes et les souris atteintes du syndrome de Rett, la protéine neuronale KCC2 est moins exprimée, ce qui pourrait jouer un rôle important dans la maladie



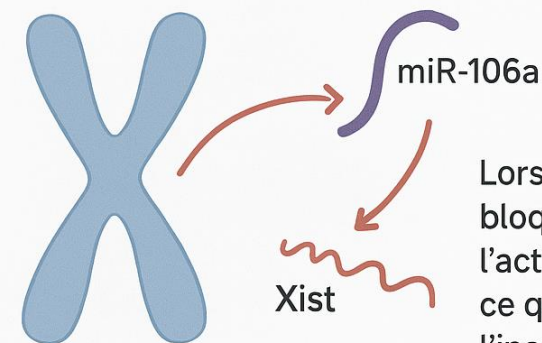
Après avoir testé plus de 900 petites molécules, ils ont identifié plusieurs composés, dont certains médicaments déjà approuvés, qui augmentent l'expression de KCC2 (appelés KECCs). Chez la souris, l'injection de ces composés a amélioré la respiration et la locomotion.

- Réactivation du X inhibé

Targeting microRNA-dependent control of X chromosome inactivation improves the Rett Syndrome phenotype [Sanchita Bhatnagar](#) (2025 USA)

Des chercheurs ont étudié comment certains petits ARN, appelés microARN, influencent l'inactivation du chromosome X chez les femmes, un mécanisme essentiel pour équilibrer l'expression des gènes. Ils ont découvert que le microARN miR106a joue un rôle important dans ce processus. Lorsque miR106a est bloqué, cela perturbe l'action de l'ARN Xist, ce qui entraîne la réactivation du chromosome X.

Cette découverte est particulièrement intéressante pour le syndrome de Rett, une maladie liée à une mutation sur le chromosome X. En inhibant miR106a dans des modèles RTT de souris femelles, les chercheurs ont observé une amélioration de plusieurs symptômes : une vie plus longue, une meilleure mobilité et une respiration plus régulière.



CHROMOSOME X

Lorsque *miR-106a* est bloqué, cela perturbe l'action de l'ARN Xist, ce qui modifie l'inactivation du chromosome X

Cette découverte est particulièrement intéressante pour le syndrome de Rett, une maladie liée à une mutation sur le chromosome X.



En syndrome de Rett,
une maladie liée à une
mutation sur le chromosome X

Améliore plus régularité



vie plus
longue



meilleure
mobilité

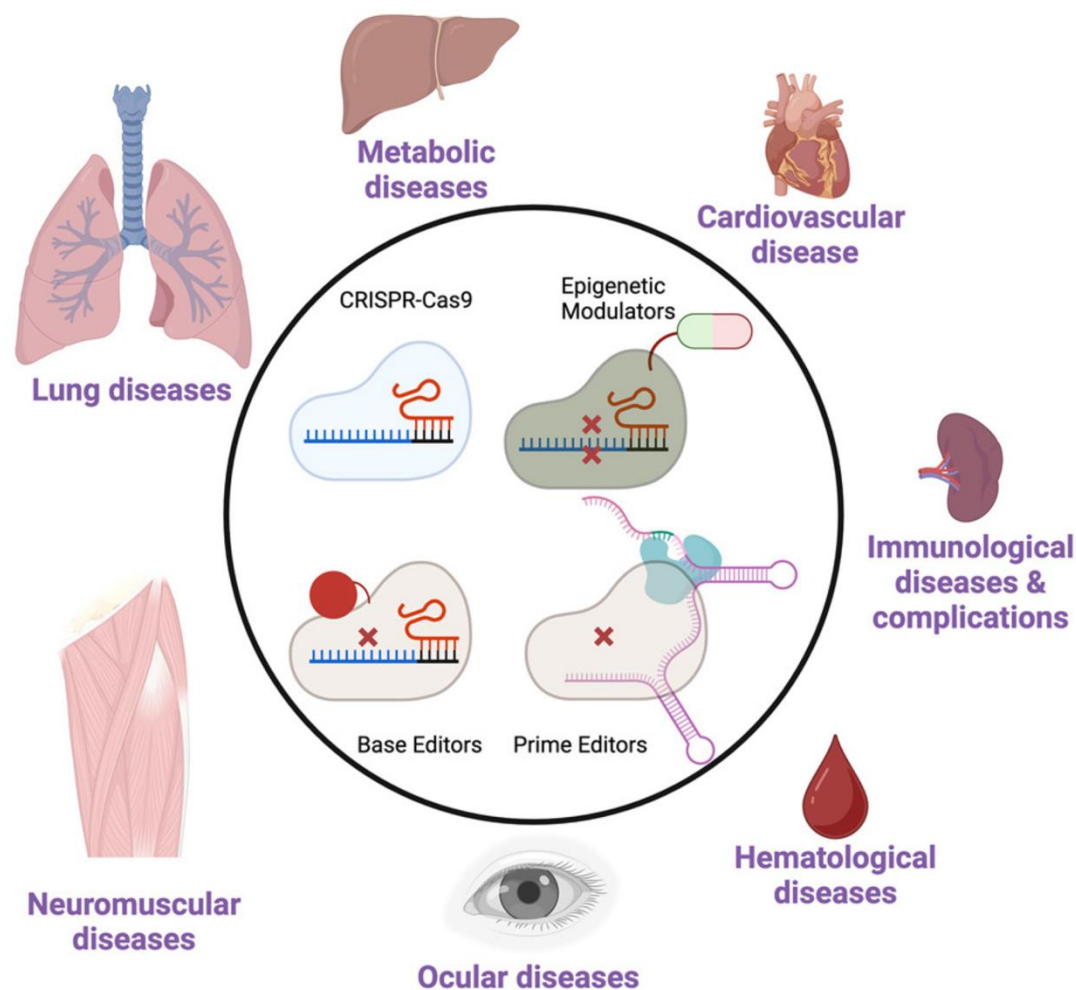


Recherche pré-clinique en thérapie génique

- Cellules souches, neurones : réouverture de la chromatine via genome editing

Recent advances in therapeutic gene-editing technologies [Renzhi Han](#) (2025 USA)

Les technologies d'édition du génome, comme CRISPR et ses nouvelles variantes, progressent très vite et ouvrent la voie à de nouveaux traitements pour de nombreuses maladies. Malgré des succès comme [Casgevy](#), il reste des défis : insérer de grands fragments d'ADN, éviter les erreurs, améliorer la livraison des outils dans les cellules, et limiter les réactions immunitaires. Nous sommes encore au début de cette révolution, mais ces outils permettront bientôt de traiter de plus en plus de maladies génétiques.

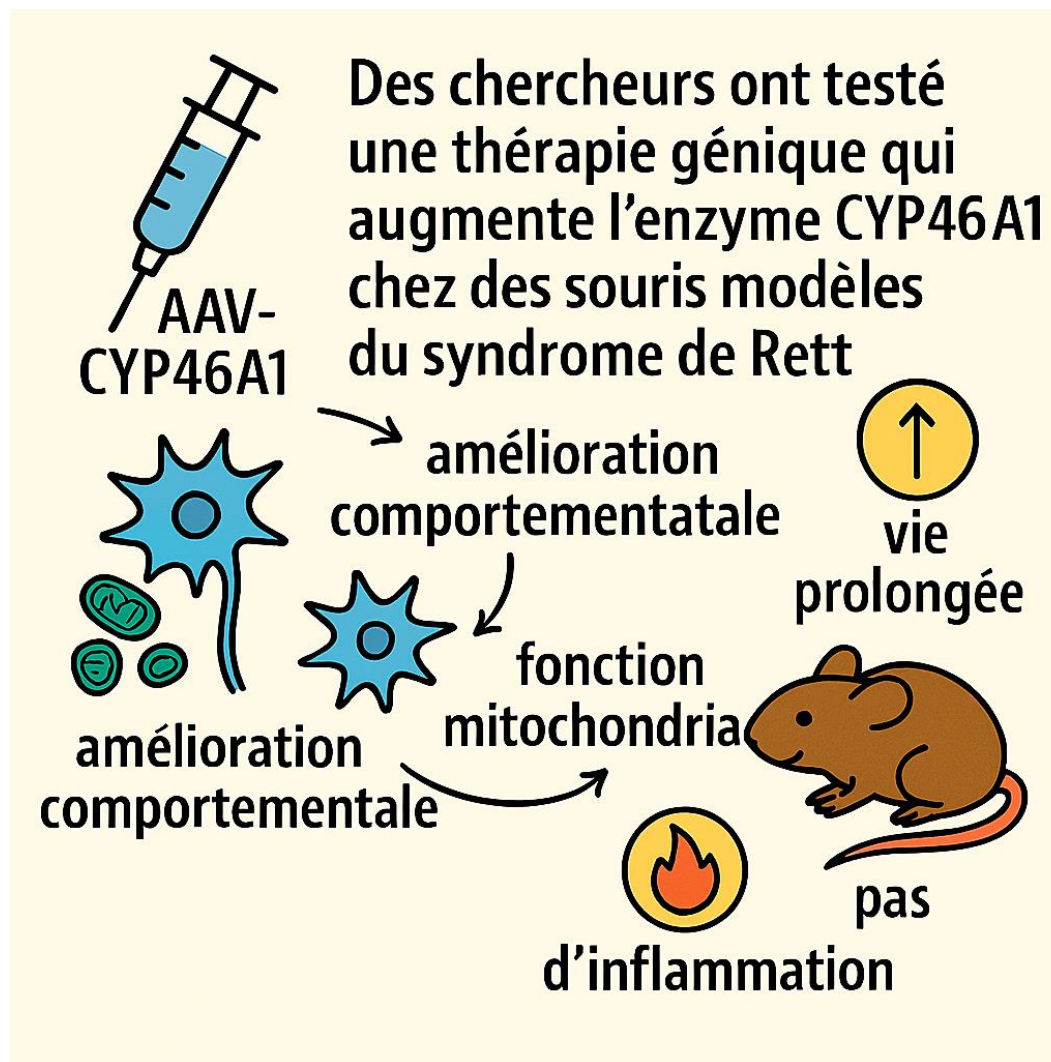


Recherche pré-clinique en thérapie génique

- Régulation du métabolisme du cholestérol cérébral

Modulation of Brain Cholesterol Metabolism through CYP46A1 Overexpression for Rett Syndrome [Françoise Piguet](#) (2024 France)

Des chercheurs ont testé une thérapie génique qui augmente l'enzyme CYP46A1, impliquée dans le métabolisme du cholestérol, chez des souris modèles du syndrome de Rett. Cette approche améliore le comportement, prolonge la vie des souris mâles, corrige des paramètres liés au cholestérol et améliore la fonction des mitochondries dans le cerveau. Le traitement est bien toléré et n'entraîne pas d'inflammation. Ces résultats montrent que CYP46A1 pourrait être une nouvelle cible thérapeutique prometteuse pour le syndrome de Rett.



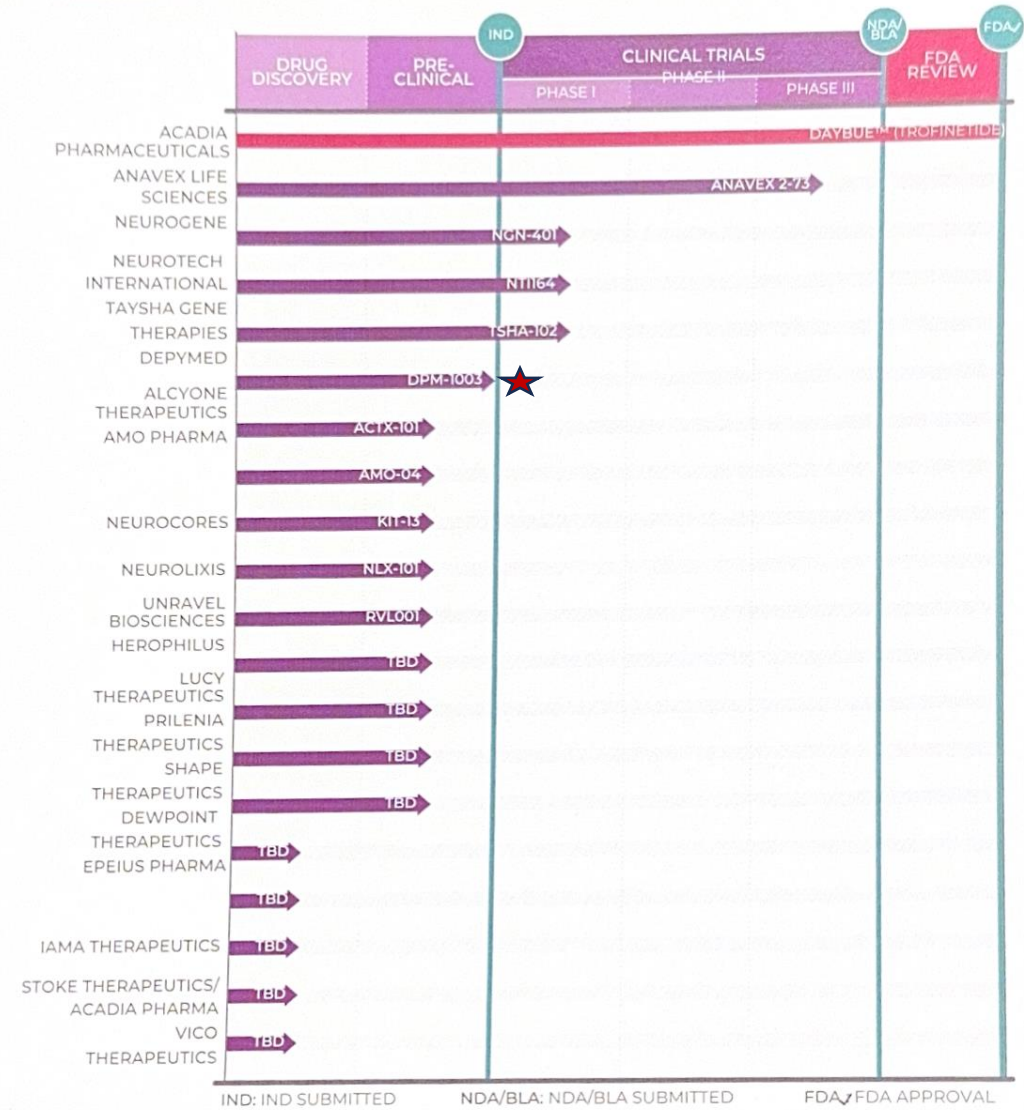
Companies Investing in Clinical Programs for Rett*



★ Nouveau

★ Essai arrêté

Depymed

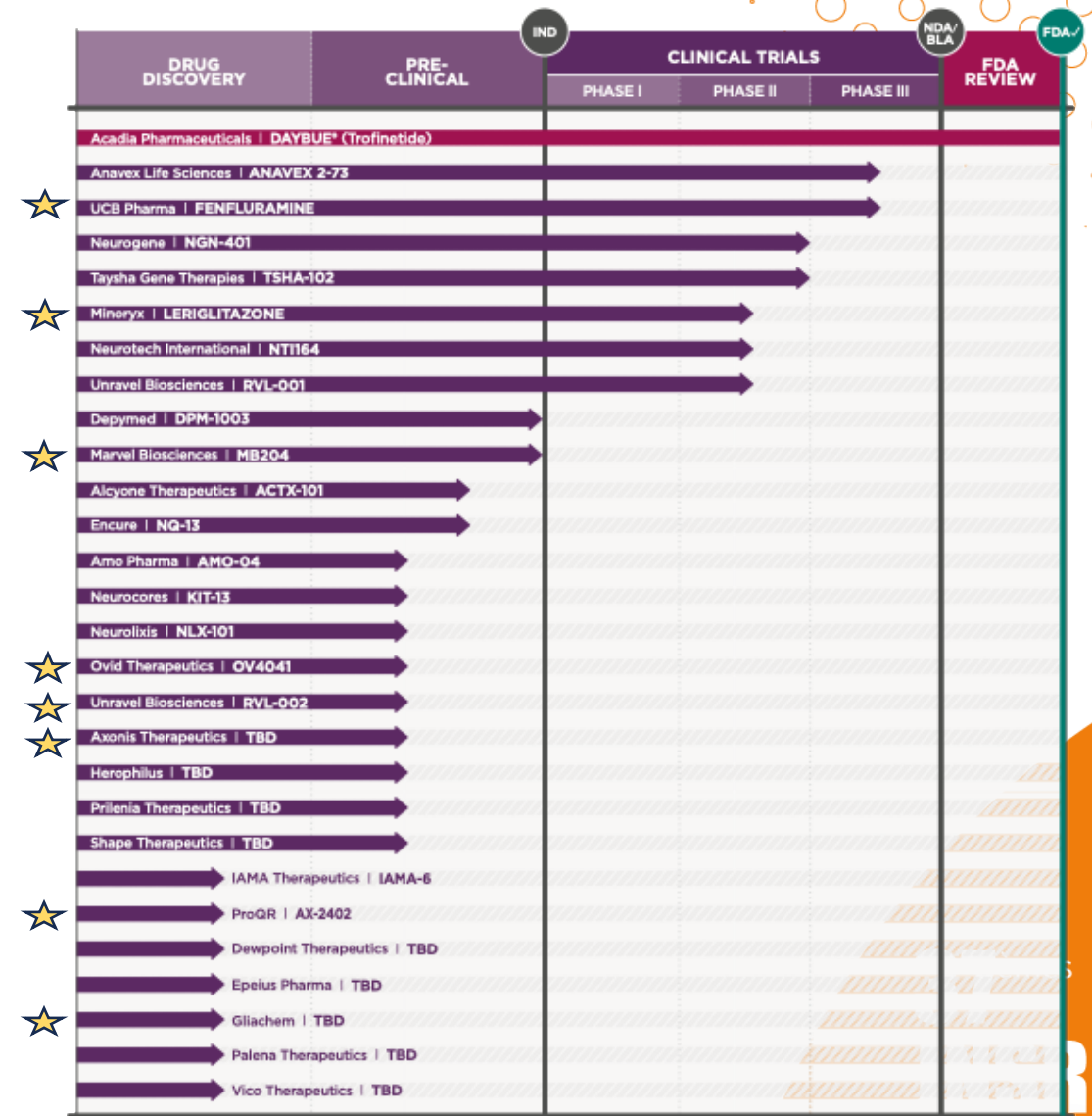


IND = Investigational New Drug Application
BLA = Biologics License Application
NDA = New Drug Application

*Updated May 2024

RETT SYNDROME

Therapeutic Pipeline



IND = Investigational New Drug Application
BLA = Biologics License Application
NDA = New Drug Application

<https://clinicaltrials.gov/search?cond=Rett%20Syndrome&page=1>

11 & 12 octobre 2025

*Updated August 2025

Essais cliniques pharmacologiques

- **Trofinetide (Daybue, USA)** : dérivé d'un facteur trophique (IGF-1) [lien](#)
 - Approuvé par la FDA (2023)
 - Demande d'autorisation européenne déposée en janvier 2025
- **Leriglitzone (Minoryx, Espagne)** : agoniste des PPAR-gamma, diminue l'inflammation et le stress oxydatif et effets neuroprotecteurs [lien](#)
 - Phase 2 commencée en 2025 : 1 patiente traitée – pas de données d'efficacité/sécurité publiées
 - Essais randomisés pour établir la sécurité et l'efficacité du médicament prévus sur 36 semaines, inclusion de 24 patientes âgées de 5 à 12 ans (hôpital Sant Joan de Déu, Barcelone) → résultats attendus durant la première moitié de 2026
 - Évaluation de l'efficacité à travers différents questionnaires : RSQB (Rett Syndrome Behaviour Questionnaire = questionnaire parents), VABS, RESMES + dosages de biomarqueurs
- **Vorinostat (RVL-001)** : modification de l'expression de gène neurone-spécifique via inhibition des histone désacétylase [lien](#)
 - Existence d'une AMM dans le cas de Lymphome cutané
 - En attente de l'autorisation pour lancer l'essai sur 15 patientes en Colombie
 - Essai comparatif avec la kétamine aux USA : aucunes données publiées

Essais cliniques pharmacologiques

- Fenfluramine, UCB [lien](#)
 - Repositionnement thérapeutique, solution orale → cible l'épilepsie
 - Lancement d'un essai de phase 3 en 2026 suite à des résultats positifs sur des patientes présentant des mutations de CDKL5
- NT1 164, Neurotech International (Australie) [lien](#)
 - Dérivé des cannabinoïdes
 - Phase I/II terminée en 2025 : 15 patientes recrutées âgées de 5 à 18 ans (évaluation via CGI-I et RSQB)
 - Amélioration globale chez 93% des patientes après 12 semaines de traitement ; amélioration de certains symptômes selon RSQB : communication, stéréotypies manuelles, humeur/anxiété, qualité de vie
 - Problème d'effets secondaires indésirables : urticaire, vomissements, diarrhées
- Anavex2-73 ou blarcamesine : petite molécule ciblant certaines voies neuroprotectrices [lien](#)
 - Phase 2/3 essai clinique : évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de la tolérance d'un dosage de 30 mg d'Anavex2-73 chez 92 patients Rett âgés de 5 à 17 ans, traitement sur 12 semaines
 - Améliorations partielles du RSBQ (parents) mais pas d'amélioration via CGI-I (Clinical Global Impression Improvement = professionnels)
- DPM-1003 (Depymed) : inhibiteur de PTP1B → activation de la voie du BDNF (facteur neuronal de croissance et de survie) [lien](#)
 - Phase 1 approuvé par la FDA en 2024 – pas d'information sur le recrutement des patientes. Essai arrêté ?

Essais cliniques en thérapie génique

- TSHA-102 : Thérapie de remplacement <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05606614>
 - Transgène : mini Mecp2 avec auto-régulation
 - Administration intrathécale unique
 - Phase ½ débutée en 2023 chez l'adulte et en pédiatrie (12 patientes). Pas d'effet indésirable grave
 - Phase 3 en recrutement REVEAL. 15 filles de 6 à 22 ans pour dose simple (plus forte) et suivi de 18 mois et évaluation de l'amélioration d'au moins 1 jalon (sur une liste de 28) sur le CGI-I
 - Il faut 5 filles qui regagnent 1 « fonction » soit 33% -> « [Breakthrough Therapy designation](#) » par FDA = Avis de FDA dès les premiers résultats de toxicité et efficacité
- NGN-401 : Thérapie de remplacement <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05898620>
 - Transgène : Mecp2 avec auto-régulation
 - Administration intracérébroventriculaire unique sous anesthésie générale
 - Phase ½ début mi-2023, recrutement terminé. Suivi des patientes en cours (1 décès 20.11.24)
 - Désignation de médicament prioritaire (PRIME) par l'Agence européenne des médicaments
 - Autorisation de la phase 3 obtenue
 - Nouvelle étape de recrutement 18 filles >3 ans pour dose simple (moins forte, cause décès) et suivi de 18 mois et évaluation de l'amélioration d'au moins 1 jalon (CGI-I)

Nouveaux essais cliniques



- Marvel Biosciences MB-204 [lien](#)
 - Nouvel agoniste du récepteur adénosine A2a. Rôle connu dans de nombreuses pathologies neuronales et psychiatriques. Molécule dérivée d'une autre, déjà approuvée par la FDA.
- Ovid Therapeutics OV4041 oral [lien](#)
 - Composé activateur de KCC2. « Traitement de l'anxiété ou du syndrome de Rett ».
- Unravel Biosciences RVL002 [lien](#)
 - Métabolisme mitochondrial (Pas d'info, cible un large panel de pathologies, dont RTT).
- Axonis Therapeutics [lien](#)
 - Cible KCC2. Traitement de la douleur, de l'épilepsie et de nombreuses pathologies neuronales (RTT pas mentionné sur leur site web).
- ProQR [lien](#)
 - Gene editing simple sur mRNA. Mutation G->A est transformé en A->I (Inosine, très proche de Guanine). Mutations faux-sens. (En théorie mutation non-sens UGG --> UGA eq Trp-->STOP, mais pas décrite dans RTT).
- Gliachem [lien](#)
 - Molécule inhibant protéine membranaire TRPM2 afin d'augmenter l'activité mTOR très bas dans le RTT.

ClinicalTrials.gov

[Find Studies](#) ▾ [Study Basics](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Data and API](#) ▾ [Policy](#) ▾ [About](#) ▾

[My Saved Studies \(0\)](#) →

[Record 1 of 2](#) | [Previous Study](#) | [Return to Search](#) | [Next Study](#) →

[Home](#) > [Search Results](#) > Study Record



The U.S. government does not review or approve the safety and science of all studies listed on this website.

Read our full [disclaimer](#) for details.



Recruiting ⓘ

To Investigate the Efficacy of Treatment With Oral NA-921 (Bionetide) Versus Placebo in Females With Rett Syndrome

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT06840496

Sponsor ⓘ Biomed Industries, Inc.

Information provided by ⓘ Biomed Industries, Inc. (Responsible Party)

Last Update Posted ⓘ 2025-06-10

 Download

 Save

 Expand all content

 Collapse all content

<https://www.biomedind.com/NA-921.html>

